

**Die Wahrnehmung von Fett im menschlichen frontalen Operculum, im
insulären Kortex und im somatosensorischen Kortex**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Thomas Nikolaus Wistehube

Geburtsdatum / Geburtsort:

07.12.1990 / Gelsenkirchen

angefertigt am:

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

Betreuer:

Prof. Dr. Arno Villringer

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

19.10.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	
1.1. Einleitung	3
1.2. Die Geschichte vom Geschmack	4
1.3. Die Physiologie des Geschmacks	5
1.4. Die neurologische Verschaltung	6
1.5. Das Zentrale Nervensystem	7
1.6. Süße als Geschmacksqualität	8
1.7. Fett als Geschmacksqualität	9
1.8. Die gestörte Geschmackswahrnehmung	
a. Bei neurologischen Patienten	11
b. Bei adipösen Menschen	12
1.9. Die Rolle der Lebensmittelindustrie	13
2. Publikation	
2.1. Ziel der Arbeit	14
2.2. Publikationsmanuskript	15
3. Zusammenfassung	23
4. Literaturverzeichnis	28
5. Anlagen	
5.1. Fragebogen	33
5.2. Erklärung über die Darstellung des eigenen Beitrags	37
5.3. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	38
5.4. Lebenslauf	39
5.5. Publikationen	40
5.6. Danksagung	41

1. Einführung

1.1. Einleitung

Die Nährstoffe Zucker und Fett spielen in der subjektiven Bewertung eines Lebensmittels eine ausschlaggebende Rolle. Ob ein Lebensmittel *gesund* oder *ungesund* ist, wird in der populären Medienlandschaft und in einfachen Diskussionen vorschnell über diese beiden Marker definiert. Das *NY Times Magazin* bedruckte im April 2011 die Titelseite mit einem überdimensionierten Zuckerwürfel und titelte: «Sweet and vicious – the case against sugar»¹. Im Jahr 2014 nutzte das *Time Magazine* eine Butterflocke auf dem Frontblatt mit der Empfehlung wieder mehr Fett zu sich zu nehmen («Eat butter»)². Somit erlangen diese Nährstoffe einen populären Status und das Wissen um diese Nährstoffe verlagert sich aus den Ernährungswissenschaften in das alltägliche Leben. Aus epidemiologischer Sicht macht das durchaus Sinn. In dem Zeitraum von 1975 bis 2016 hat sich die Rate an übergewichtigen Menschen verdreifacht³. 39% der Erwachsenen weltweit sind übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und 13% adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Lebensmittelkonzerne stehen in der Kritik ihre Produkte übermäßig viel zu süßen, um diese genießbar zu machen und ein Suchtverhalten aufzubauen⁴. Länder mit einer sogenannten *westlichen Diät*, also eine Diät mit viel Zucker und Fett und wenigen Ballaststoffen, klagen über einen Anstieg an Patienten mit Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Bluthochdruck^{5,6}. Die Kenntnis der Physiologie und der biochemischen Prozesse ist essentiell, um die Auswirkungen unseres Essverhaltens auf unseren Körper zu zeigen. Die Kenntnis der neuronalen Prozesse erklärt das suchartige Verhalten gegenüber Zucker und Fett, speziell bei adipösen Menschen⁷.

In dieser Arbeit geht es um das Thema, wo im Gehirn eines Menschen die Geschmacksqualitäten für Fett und Süße wahrgenommen werden. Außerdem stellen wir einen Bezug zu anderen neuronalen Zentren her, die die Information aufnehmen, abspeichern und weiterverarbeiten. In dieser Arbeit werden wir außerdem sehen, dass die Informationen des Essens neuronale Strukturen beeinflussen, die zum Beispiel Emotionen, das Gedächtnis oder Erwartungen prägen. Technische Verfahren, wie zum Beispiel die funktionelle und immer detailliertere Bildgebung des Gehirns, haben in den letzten Jahrzehnten rein anatomische Kenntnisse oder

verhaltenspsychologische Erkenntnisse ergänzt und das Verständnis von Geschmack erweitert. Die von uns durchgeführte Studie soll somit als weiterer Baustein dienen Essverhalten besser zu verstehen.

1.2. Die Geschichte vom Geschmack

Um die heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisse über Geschmack einordnen zu können und die Entwicklung des Wissens aufzuzeigen, lohnt es sich einen Blick in die Vergangenheit zu werfen. Vor mehr als 2 Jahrtausenden unterschied Aristoteles (384 – 322 v.Chr.) 8 Geschmäcker (süß, bitter, salzig, ölig, scharf, sauer, astringent/streng, grob)^{8,9}. Er reduzierte die Geschmacksqualitäten jedoch auf 7 herunter, da es, wie bei den Farben, Zwischenstufen gebe, die sich in der Intensität und beim Kombinieren unterschiedlich äußern würden. Es ging bei der Zahl auch um die Kongruenz zu anderen Theorien, wobei die Zahl *Sieben* Vollkommenheit symbolisiert und bei Aristoteles eine außergewöhnliche Rolle spielt¹⁰. Im ähnlichen Zeitraum von ca. 200 v.Chr. – 220 n.Chr. unterschieden die Chinesen zur Zeit der Han-Dynastie hingegen 5 Geschmacksrichtungen (süß, sauer, bitter, salzig, scharf). Auch hier bezog man sich auf eine größere Ordnung und zwar auf die Fünf-Elemente-Lehre (五行, wuxing)¹¹. Klassifikationen sind eine Art von Beweis für eine höhere Ordnung, die die Natur umgibt. Schaut man sich die heutige Klassifizierung von Geschmack an, so kann man Anfang des 20. Jahrhunderts eine Publikation von Hänig heranziehen¹². Er hat Geschmacksrichtungen auf der Zunge topografiert, bediente sich dabei jedoch nur der 4 Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig und bitter. Er konnte eine Topografie der Zunge aufzeigen, die schematisch in den heutigen Lehrbüchern verwendet wird¹³. 95 Jahre später wurde eine Arbeit publiziert, die empfohlen hat eine weitere Geschmacksqualität namens *umami* aufzunehmen¹⁴. Der Geschmack wurde von den Autoren als astringend beschrieben, womit wieder ein Bezug zu Aristoteles gezogen wird (siehe: Text oben). Es hat somit fast ein ganzes Jahrhundert gedauert, dass man sich von den 4 Geschmacksqualitäten löst und weitere Geschmäcker aufnimmt. So hat auch in den letzten Jahren *Fett* Einzug in die Liga der Geschmacksqualitäten gefunden. Eine Arbeit aus dem Jahr 1997 konnte zeigen, dass Fettsäuren im Mundraum wahrgenommen werden¹⁵. Die Zukunft wird zeigen wie die Wissenschaft unser Verständnis von Geschmack ändern wird und

über welche Geschmacksrichtungen wir in einem weiteren Jahrhundert diskutieren werden.

1.3. Die Physiologie des Geschmacks

Was der Menschen als Geschmack wahrnimmt ist vereinfacht gesagt die orale Aufnahme von chemischen Molekülen, die Anheftung derer an verschiedene Rezeptoren und die neuronale Signalübertragung an das zentrale Nervensystem. Geschmacksrezeptoren sind hauptsächlich auf der Zunge verteilt, jedoch auch am weichen Gaumen, im gesamten Pharynx und im Larynx zu finden¹⁶. Auf der Zunge sind die Rezeptoren im Bereich der Geschmackspapillen konzentriert zu finden. Mikroskopisch unterscheidet man vier verschiedene Papillenarten. Teilt man die Zunge in Drittel ein, so sind in den vorderen zwei Drittel der Zunge die Pilzpapillen (Papillae fungiformes) lokalisiert. Im hinteren Drittel der Zunge sind die Wallpapillen (Papillae vallatae) und die Blätterpapillen (Papillae foliatae) zu finden. Die Blätterpapillen erstrecken sich zudem noch an beiden Zungenseiten. Bei der vierten Papillenart handelt es sich um die Fadenpapillen (Papillae filiformes). Sie haben keine Funktion in der Geschmackswahrnehmung, jedoch dienen sie der Wahrnehmung von der Beschaffenheit des Essens. Die Geschmacksqualitäten werden durch jeweils spezifische Moleküle an den Rezeptoren aufgenommen und im Zentralen Nervensystem kodiert.

- Der *saure* Geschmack wird durch freie Wasserstoffionen (H^+) empfunden. Diese blockieren den Kaliumausstrom aus der Zelle, was zu einer sogenannten *direkten Depolarisation* der Zelle führt.
- Bei der Geschmacksqualität *salzig* kommt es auch zu einer direkten Depolarisation der Zelle und zwar durch Einstrom von Natriumionen (Na^+) in die Zelle.
- Die drei Geschmacksqualitäten *süß*, *bitter* und *umami* werden über eine Zwischenstufe kodiert. Die Moleküle für *süß* (Kohlenhydrate, gewisse Proteine), *bitter* (Chinin, Nikotin, u.v.m.) und *umami* (Glutamat, Aspartat, u.v.m.) binden an ein sogenannten G-Protein gekoppelten Rezeptor (GPR), welcher intrazellulär eine Kaskade auslöst und letztendlich die Zelle depolarisiert. Dieser Umweg wird *indirekte Depolarisation* genannt.

- Eine weitere und relativ neuere Geschmacksqualität bietet der Geschmack für Fett. Dieser wird über freie Fettsäuren an Rezeptoren kodiert (siehe weiter unten).
- Die Geschmacksqualität *scharf* ist keine Geschmacksqualität, sondern ein Schmerzreiz auf das Alkaloid Capsaicin¹⁷.

1.4. Die neurologische Verschaltung

Grundsätzlich sind 3 Hirnnerven für die Signalübertragung vom Geschmacksrezeptor zum zentralen Nervensystem verantwortlich: Nervus facialis (Hirnnerv VII), Nervus glossopharyngeus (Hirnnerv IX), Nervus vagus (Hirnnerv X)¹⁸. Der N. facialis umfasst die vorderen zwei Drittel der Zunge und den weichen Gaumen, wobei das hintere Drittel der Zunge vom N. glossopharyngeus innerviert wird. Der N. vagus übermittelt den Geschmack aus dem Pharynx und Larynx. Grund für diese anatomische Aufteilung in der Innervation des Mundraumes ist die embryologische Entwicklung des Schlundbogens¹⁹. Würden die Geschmacksrezeptoren isoliert betrachtet werden und die Nerven nur einzelne Informationen weiterleiten, so könnte man die Komplexität von Geschmack nicht abbilden. Es hat sich aus diesem Grund die Theorie der „across-the-fibre-pattern“ entwickelt⁹. Diese besagt, dass es viel mehr ein Zusammenspiel von vielen Fasern ist, die letztendlich einen Geschmack formt. Außerdem muss man sich von der idealisierten Abbildung distanzieren, dass es abgegrenzte geschmackstypische Regionen auf der Zunge gibt (z.B. *süß* wird nur auf der Zungenspitze erkannt oder *bitter* nur am Zungengrund). Die Zuordnung einer Geschmacksqualität an eine Zungenregion ist dem geschuldet, dass die afferenten Nerven der Geschmacksknospen sensibel für einen Geschmack sind, aber andere Geschmacksqualitäten in höherer Dosierung auch zulassen. So kann dem N. facialis (VII), welcher die vorderen zwei Drittel der Zunge innerviert, eine erhöhte Sensibilität dem süßen und salzigen Geschmack zugeordnet werden. Wohingegen der N. glossopharyngeus (IX) eher Bitteres und Saures in niedrigerer Dosierung erkennt. Dieser Sachverhalt wird auch „best-stimulus classification“ genannt²⁰.

1.5. Das Zentrale Nervensystem

Alle Fasern der drei Hirnnerven (VII, IX, X), die für die Übermittlung von Geschmacksqualitäten zuständig sind, ziehen in den Hirnstamm. Dort bündeln sie sich als Tractus solitarii und enden im Nucleus tractus solitarii (NTS)¹⁶. Da Geschmack stark mit den taktilen Reizen des Mundraumes verbunden ist, die durch den N. trigeminus (V) fortgeleitet werden, kommt es zu einem Austausch zwischen dem Ncl. tractus solitarii und dem Ncl. spinalis nervi trigemini, also einem der Kerne des N. trigeminus. Es folgt die Umschaltung auf das zweite Neuron und somit die Weiterleitung der Informationen an höher gelegene zentrale Nervenstrukturen. Das zweite Neuron zieht vom NTS zu einer Struktur, die Parabrachialer Komplex genannt wird. Es handelt sich um einen Zusammenschluss von mehreren Kernen. Der parabrachiale Komplex dient als Informationsverteiler: Von ihm aus gehen Informationsbahnen zum Nucleus ventralis posteriomedialis (VPM) des Thalamus, sowie zum Hypothalamus und zur Amygdala. Diese Aufgabelung der Informationen ermöglicht erst die Komplexität von Geschmack. Der VPM leitet seine Informationen weiter an den primären gustatorischen Kortex, welcher von der anterioren Insula und dem Operculum frontale gebildet wird. Hier werden die Qualitäten und die Intensität des Geschmacks erkannt. Außerdem geht man davon aus, dass es speziell in der anterioren ventralen Insula zur multifaktoriellen Verschaltung von gustatorischen, olfaktorischen, sensiblen und auch visuellen Informationen kommt. Der andere Teil der Informationen, der unter anderem zum Hypothalamus oder zur Amygdala geht, ermöglicht das Gegessene in einen größeren Kontext zu bringen und hat Auswirkungen auf den gesamten Organismus^{21,22}: Es wird zum Beispiel über den Hypothalamus die Homöostase beeinflusst oder über die Amygdala das Belohnungszentrum informiert. Neben den gustatorischen Signalen werden diese Zentren auch gleichzeitig von olfaktorischen, visuellen und sensorischen Informationen beeinflusst. Bei näherem Betrachten zeigt sich die Komplexität des Geschmacks und die Fülle an Informationsaustausch. Wie in vielen anderen Bereichen der Neurologie dient eine schematische Betrachtung dem Verständnis. Einzelne Beobachtung in Studien lassen jedoch das Schema zu einfach erscheinen²³. Aus solchen Beobachtungen leiten sich aber auch *nur* Hypothesen oder Erklärungsversuche hervor.

1.6. Süße als Geschmacksqualität

Unsere erste Assoziation mit dem Begriff *süß* ist vermutlich Zucker in Form eines Würfels oder in Kristallform. Die Geschmacksqualität *süß* ist zum einen auf Zuckermoleküle zurückzuführen, jedoch auch auf Moleküle, die man heutzutage als Süßungsmittel nutzt. Die Geschmacksqualität *süß* wird im Mund durch die Stimulation von G-Proteinen beeinflusst²⁴, die auf der Zunge verteilt sind. Weitere Rezeptoren sind im gastrointestinalen Trakt zu finden²⁵, die hauptsächlich die hormonelle Informationsverarbeitung ermöglichen, wie zum Beispiel den Insulin-Spiegel erhöhen oder über Leptin und Ghrelin das Hunger- und Sättigungsgefühl bilden. Der übliche Haushaltszucker namens Saccharose ist ein Kohlenhydrat und ein sogenanntes Disaccharid, also eine Verbindung aus zwei Monosacchariden: Glukose und Fruktose. Weitere relevante Monosaccharide sind zum Beispiel Galaktose und Mannose. Monosaccharide unterscheiden sich auf molekularer Ebene anhand der Ausrichtung der Hydroxygruppe. Aus zwei Monosacchariden entsteht ein Disaccharid, z.B. Maltose (Glucose und Glucose) oder Lactose (Galaktose und Glucose). Durch eine Anreihung von mehreren Monosacchariden entsteht ein Oligo- bzw. Polysaccharid. Diese kommen in Lebensmitteln vor, sind der Medizin jedoch hauptsächlich durch das Vorhandensein auf Zellen (AB0-System)²⁶ oder als Energieträger in Form von Glykogen bekannt. Der Körper kann für den weiteren Stoffwechsel nur Monosaccharide verwerten, weshalb größere Moleküle gespalten werden müssen. Zuständig dafür sind Enzyme (α -Amylase, Sucrase, Lactase, u.v.m.), die im Speichel oder in der Schleimhaut des Dünndarms zu finden sind. Monosaccharide unterscheiden sich nicht nur in der biochemischen Struktur, sondern auch in der Art wie sie verstoffwechselt werden und wie sie den Hormonhaushalt beeinflussen. So haben alle Monosaccharide einen Energiegehalt von 4 kcal/g gemein. Der glykämische Index - also die Kinetik des Kohlenhydrates auf den Blutzucker - ist bei Glukose mit dem Wert 100 definiert und liegt z.B. bei Fruktose nur bei 15 ± 4 ²⁷. Das heisst, dass die Aufnahme von Fruktose den Blutzuckerspiegel weniger ansteigen lässt. Das hat jedoch zum Nachteil, dass Fruktose kaum die Sekretion von Insulin beeinflusst, wodurch es schnell für den Fettstoffwechsel und zwar die Lipogenese genutzt wird. Außerdem werden die Hormone Leptin und Ghrelin durch Fruktose nicht adäquat beeinflusst. Es entsteht kein Sättigungsgefühl (Leptin) bzw. hemmt Fruktose nicht das Hungergefühl (Ghrelin)^{28,29}.

Neben Kohlenhydraten gibt es weitere Moleküle, die die für den süßen Geschmack verantwortlichen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren beeinflussen. So sind neben den synthetischen Süßungsmitteln (Saccharin, Aspartam, Cyclamat) Aminosäuren (D-Phenylalanin, D-Serin), Alditole (Mannit, Xylit, Sorbit), Proteine (Monellin, Thaumatin) und Glykoside (Stevia) zu nennen³⁰. Sie sind in der Lebensmittelindustrie hauptsächlich als Zuckerersatzstoff zu finden, da sie weniger Kalorien enthalten. Zuckerersatzstoffe könnten somit auf den ersten Blick ein Teil einer gesünderen und kalorienarmen Ernährung sein. Es ist aus Studien jedoch ersichtlich, dass unter dem Einsatz dieser Stoffe keine Reduktion, sondern eher ein Anstieg der weltweiten Rate an übergewichtigen Menschen zustande gekommen ist³¹.

1.7. Fett als Geschmacksqualität

Genauso wie man Kohlenhydrate molekular in ihre Bausteine zerlegen kann, so hat auch Fett auf biochemischer Ebene eine Vielzahl von Strukturen. Molekular betrachtet besteht Fett aus den Bausteinen des dreiwertigen Alkohols Glycerol und 3 Fettsäuren (Triglyceride)³². Die Art und Weise der Fettsäuren bestimmen die Wertigkeit eines Fettes. Man unterscheidet kurz-, mittel- und langkettige Fettsäuren und ob sie gesättigt oder ungesättigt sind. Grundsätzlich empfiehlt man eine Diät mit ungesättigten Fettsäuren zu führen, wie z.B. bei der mediterranen Kost. Grundlage für diese Annahme ist eine signifikant kleinere Anzahl an Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 in diesen Ländern³³. Man sollte Lebensmittel mit *trans*-Fettsäuren meiden, da diese negative Wirkungen auf den Cholesterin-Stoffwechsel haben und somit Arteriosklerose hervorrufen können. *Trans*-Fettsäuren sind hauptsächlich in frittierten Lebensmitteln oder Fertigprodukten, wie Trockensuppen, zu finden.

Fett ist mit einer Energiedichte von 9 kcal/g ein wichtiger Energieträger und Energiespeicher. Es hat einige Zeit gedauert, bis Fett das Attribut *Geschmacksqualität* und nicht nur - wie lange angenommen - *Geschmacksträger* zugesprochen wurde. Mitte bis Ende der 90er Jahre sammelten sich Publikationen, die sich der Thematik des Fettes angenommen haben^{34,35}. Es wurden verschiedene Mechanismen gefunden, wie der Körper Fett wahrnehmen kann: die delayed-rectifying K⁺-channels (DRK), das Glykoprotein CD36 (auch unter dem Namen FAT,

GPIIb, GPIV bekannt), sowie G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPR120 und GPR40) stechen hier hervor³⁶.

a. DRK

Die delayed-rectifying K⁺-channels werden durch Fettsäuren, speziell die mehrfach ungesättigten Fettsäuren, in ihrer Informationsaufnahme gehemmt. Da die DRK bei der Wahrnehmung von Geschmack eine wichtige Rolle spielen, kann man behaupten, dass durch deren Hemmung der Geschmack verändert und somit Fett erkannt wird.

b. CD36-Glykoprotein

Das Glykoprotein CD36 konnte 1997 auf der Zunge von Ratten gefunden werden³⁴. 2011 wurden diese Zellen auch bei Menschen gefunden und zwar speziell in den Wall- und Blätterpapillen. Abseits der Geschmackswahrnehmung ist das Glykoprotein CD36 auf vielen weiteren Zellen des Körpers zu finden. So spielt es zum Beispiel auf Thrombozyten eine Rolle bei der Hämostase, auf und in Fettzellen beim Fettstoffwechsel und ist involviert in der Kaskade der Entstehung von Arteriosklerose³⁷ und der Alzheimer Demenz³⁸.

c. G-Protein gekoppelte Rezeptoren

Bei den G-Protein gekoppelten Rezeptoren unterscheidet man eine Vielzahl von Typen, welche sich in ihrer Lokalisation im gastrointestinalen Trakt und in der Affinität zu kurz-, mittel- oder langkettigen Fettsäuren unterscheiden. Eines der am häufigsten genannten Proteine ist das GPR120. Es erkennt Mittel- und Langkettige Fettsäuren und konnte auf der Zunge und im Mundraum des Menschen lokalisiert werden. Das GPR40 (free fatty acid receptor 1; FFAR1) spielt im Mundraum der Maus eine weitere Rolle, konnte jedoch beim Menschen nur abseits des Mundraumes gefunden werden³⁹. Weitere G-Protein gekoppelte Rezeptoren, wie GPR41, GPR43 und GPR84 können kurz- und langkettige Fettsäuren erkennen und sind bei der Maus auch in den Geschmacksknospen zu finden. Bei Menschen wurden sie bis heute nur im gastrointestinalen Trakt unterhalb des Pharynx gefunden⁴⁰.

Die Kenntnis und die Funktion dieser Rezeptoren ermöglicht der Wissenschaft ein besseres Verständnis von Fett, seine Auswirkungen auf die Homöostase und detaillierte Einblicke in seinen Stoffwechsel. Die Blockade dieser Rezeptoren durch z.B. Pharmaka ist Bestandteil anderer Fachgebiete der Medizin: in der Endokrinologie bei Adipositas und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder in der Gerinnungsmedizin^{40,41}.

1.8. Die gestörte Geschmackswahrnehmung

a. Bei neurologischen Patienten

Immer wenn Informationen aufgenommen, weitergeleitet oder verarbeitet werden, kann es durch Schäden an Strukturen zu einem Verlust oder einer Missinterpretation von Informationen kommen. So ist zum Beispiel bei älteren Leuten oder Rauchern⁴² das sensorische Epithel vermindert bzw. geschädigt. Bei Patienten mit einer Bell'schen Parese⁴³ ist der N. facialis befallen und bei Patienten nach einem Schlaganfall kann es zu einer Läsion von Nervengewebe im zentralen Nervensystem kommen⁴⁴. In allen Fällen kann es zu einer Einschränkung in der Informationsübermittlung kommen und somit zu einer gestörten Geschmacksempfindung. Diese kann temporär auftreten oder persistieren. Fallberichte⁴⁵ haben diesen Zusammenhang detaillierter beschrieben und auch die Konsequenzen für die Patienten erörtert. So können die Patienten nach einem Schlaganfall nicht nur an motorischen Defiziten oder Schwierigkeiten beim Erfüllen komplexerer Aufgaben leiden, sondern auch eine Veränderung des Geschmacks wahrnehmen. Die Komplexität des Essens aus Geschmack, Geruch und Textur kann sich bei den Patienten stark verändern. Um eine Mahlzeit geschmackvoller zu machen wird stärker gewürzt. Der Verbrauch an Salz und Zucker wird erhöht, was zur Folge in Krankheiten resultiert: arterieller Bluthochdruck, Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2. Da dem Essen aber auch eine soziale und hedonistische Komponente und nicht nur eine Aufnahme von Nährstoffen zugeordnet werden muss, resultieren bei dieser Patientengruppe weitere Probleme: soziale Abgrenzung, Unzufriedenheit oder Depressionen.

b. Bei adipösen Menschen

Neben einer anatomischen Störung muss man mit Hinblick auf die progrediente Zunahme an adipösen Menschen auch von einer gestörten Geschmackswahrnehmung bei einem krankhaften Essverhalten sprechen⁷. Es kommt bei wiederholtem übermassigem Konsum, speziell von zuckerhaltigen und fetthaltigen Lebensmitteln, zu einem Suchtverhalten, welches man parallel auch bei Drogen beobachten kann. Es konnte in Experimenten mit Ratten gezeigt werden, dass Zucker sogar ein höheres Suchtpotenzial besitzt als Kokain⁴⁶. Die in der Suchttherapie bekannte Trias aus dem Substanzverlangen, einer Toleranzbildung und Entzugssymptomen bei Wegbleiben der Substanz (*craving, tolerance, withdrawal*) konnte auch in Versuchen mit Zucker beobachtet werden⁴⁷. Ein aus der Notfallmedizin und Anästhesiologie bekanntes Medikament namens *Naloxon*, welches bei Opiatüberdosierungen verabreicht wird, ruft bei Versuchsratten mit einem erhöhten Zuckerkonsum Entzugssymptome hervor⁴⁸. Verantwortlich für den Mechanismus einer Sucht sind die Botenstoffe Dopamin, endogene Opioide und Cannabinoide, die bei der Einnahme von gewissen Substanzen übermäßig ausgeschüttet werden. Es entwickelt sich eine Toleranz gegenüber diesen Substanzen, da die Rezeptoren für die Botenstoffe bei häufigem Gebrauch weniger sensibel werden. Alkohol, Heroin und Kokain aber auch Zucker und Fett sorgen für eine Ausschüttung dieser Stoffe und können somit Suchtcharakter erlangen^{24,49}. Eine Kombination von Zucker und Fett in Lebensmitteln (z.B. ein fettiger Donut mit Schokoladenglasur) erhöht das Geschmacksempfinden und ist wohl eine Garantie für eine kurzfristige Zufriedenheit⁵⁰. Leider ist sie bei übermäßiger Einnahme auch ein Risiko für kardiale Erkrankungen und Adipositas. Ein logischer Schluss wäre, dass unter dem Einsatz von Zuckerersatzstoffen in Lebensmitteln die Anzahl an Adipositas zurückgegangen ist. Leider ist das nicht der Fall. Im Gegenteil steigt mit Einsatz von künstlichen Süßungsmitteln die Anzahl der adipösen Menschen weltweit stetig an³¹. Zuckerersatzstoffe vermitteln uns zwar subjektiv den süßen Geschmack eines Lebensmittels, es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Gehirn anders reagiert. Regionen des Belohnungssystems sowie des primären gustatorischen Kortex werden durch Glukose stärker aktiviert als beim Konsum von künstlichen Süßungsmitteln⁵¹.

Die Annahme ist, dass zum Beispiel ein Konsument einer *Coca-Cola Light*® von diesem hedonistischen Produkt weniger belohnt wird und somit mehr davon konsumiert beziehungsweise andere hedonistische Produkte zu sich nimmt.

Es wird somit deutlich wie gefährlich ein übermäßiger Konsum von Zucker und Fett für ein Individuum sein kann. Ein Standbein in der Suchttherapie ist die Edukation über die suchtauslösende Substanz und die Psychotherapie⁵². Es sollte das Wissen in der breiten Bevölkerung angewendet werden, um einem krankhaften Essverhalten entgegenzuwirken.

1.9. Die Rolle der Lebensmittelindustrie

Die Verantwortung allein den Konsumenten zu geben, z.B. mittels Aufklärung, ist wahrscheinlich zu kurz gedacht. Lange Listen an Inhaltsstoffen und Abkürzungen bei Zusätzen dienen nicht dem Verständnis über Lebensmittel oder der Einordnung ob es gesund oder ungesund ist. Produzenten, also die Lebensmittelindustrie, stehen in der Verantwortung Klarheit bei ihren Produkten zu schaffen. Die WHO empfiehlt, dass maximal 5% des täglichen Energiebedarfes von Zuckerzusätzen in Lebensmitteln kommen sollten⁵³. Bei einem täglichen Grundenergiebedarf von ungefähr 2100 kcal wäre eine 330 ml Dose Coca-Cola® mit 139 kcal durch Zucker schon zu viel. Neben den offensichtlich süßen und eher hedonistischen Lebensmitteln gibt es eine Vielzahl an stark gesüßten Produkten, bei denen man keinen Zusatz an Zucker vermuten würde: Pasta-Saucen, Säfte, Müsli, u.v.m⁵⁴. Aus wirtschaftlichen Gründen wird vermehrt Fruktose in Form eines Sirups (high fructose corn syrup) eingesetzt⁵⁵. Wie schon im vorangegangenen Text beschrieben wurde, kommt es unter dem Einsatz von Fruktose zu keiner vergleichbaren Befriedigung des Verlangens nach Zucker und auch zu keiner Stillung des Hungergefühls. Fügt ein Produzent nun seinem Produkt neben Zucker auch Fett hinzu, erhöht er das Geschmacksempfinden⁵⁶, befriedigt den Konsumenten umso mehr und verstärkt gleichzeitig den Suchtfaktor. Aus wirtschaftlicher Sicht wird der Produzent auf gesättigte Fettsäuren oder *trans*-Fettsäuren zurückgreifen, da diese günstiger sind.

Der Konsument prozessierter Lebensmittel steckt somit in einem Dilemma: Unwissenheit über die Inhaltsstoffe, irreführende Aufmachung eines Produktes und

wirtschaftliche Überlegungen wecken in ihm Unklarheit oder auch Misstrauen. Die Politik in verschiedenen Ländern hat zum Schutz des Konsumenten diese Probleme aufgegriffen. Eine Markierung von Lebensmitteln mit Skalen oder Ampeln soll dem Konsumenten die Entscheidung vor dem Lebensmittelregal vereinfachen. Auf Lebensmittelproduzenten wird somit indirekt Druck ausgeübt ihre Produkte gesünder herzustellen. Studien, wie zum Beispiel in Dänemark, belegen diese Annahme⁵⁷⁻⁵⁹.

2. Publikation

2.1. Ziel der Arbeit

Im Anschluss an diesen Überblick möchte ich die Publikation vorstellen. Das Ziel dieser Arbeit ist es einen tieferen Einblick in die neuronale Informationsverarbeitung von Geschmack zu schaffen. Wir konzentrieren uns bewusst auf zwei Geschmacksqualitäten: zum einen den süßen Geschmack in Form eines künstlichen Süßungsmittels und zum anderen den fettigen Geschmack mit seinen ausgeprägten taktilen Attributen. Die Ergebnisse der Arbeit sollen ein weiterer Baustein in den komplexen Schemata der Informationsvermittlung sein. Sie sollen außerdem anderen Forschungsgruppen dienen, darauf aufzubauen.

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Fat perception in the human frontal operculum, insular and somatosensory cortex

Thomas Wistehube^{1,2,3}, Michael Rullmann^{1,2,3,4}, Claudia Wiacek^{5,6}, Peggy Braun^{5,6} & Burkhard Pleger^{1,2,3,6,7,8}

Received: 7 March 2018
Accepted: 20 July 2018
Published online: 07 August 2018

Here, we combined magnetic resonance imaging with lesion-symptom mapping in patients with chronic brain lesions to investigate brain representations of sugar and fat perception. Patients and healthy controls rated chocolate milkshakes that only differed in sugar or fat content. As compared to controls, patients showed an impaired fat, but not sugar perception. Impairments in fat perception overlapped with the anterior insula and frontal operculum, together assumed to underpin gustatory processing. We also identified the mid-dorsal insula as well as the primary and secondary somatosensory cortex - regions previously assumed to integrate oral-sensory inputs. These findings suggest that fat perception involves a specific set of brain regions that were previously reported to underpin gustatory processing and oral-sensory integration processes.

During eating, exteroceptive food-related sensory signals from taste and olfactory receptor cells seem to activate the insular cortex together with the frontal operculum which together are assumed to underpin gustatory processing^{1–4}. Studies using direct stimulation of the insular cortex as performed in the context of pre-surgical invasive exploration in epilepsy patients support this assumption. Penfield and Faulk were the first to report gustatory sensations evoked by direct stimulation of the lower part of the insular cortex in those patients⁵. Their intraoperative explorations were mostly performed after removal of the temporal operculum, left largely unexplored the upper and median part of the insular cortex. Mazzola *et al.* recently filled this gap⁶. Their findings suggest a spatial overlap between gustatory, olfactory, and oral somatosensory representations in the mid-dorsal part of the insular cortex. Together, these findings agree with meta-analysis of neuroimaging data^{4,7,8}. As compared to primates, the insular “taste” cortex in humans was found further caudally suggesting that its location may have “migrated” during evolution^{8–10}.

The insular cortex in the human brain lies deep within the lateral sulcus, almost surrounded by the groove of the circular sulcus and covered by the insular opercula. Not only the insular cortex itself, but also its frontal and parietal opercula were shown to underpin gustatory processes. In agreement with functional brain imaging studies^{4,7,8}, Hausser-Hauw and Bancaud found gustatory sensations by direct stimulation of both regions¹¹. The parietal operculum is the location of the secondary somatosensory cortex that together with the primary somatosensory cortex on the postcentral gyrus was shown to respond to fat emulsions in the mouth, supporting the assumption that somatosensory regions play a role in fat perception^{12,13}.

In the present study, we investigated sugar and fat perception in patients with chronic brain lesions. We included sugar tests to assess brain representations of a primary taste quality, namely sweetness. Fat tests were included to identify brain representations coding the textual property of food. Sugar and fat ratings of patients were compared to healthy participants to identify sugar and fat categories that differed significantly between

¹Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Stephanstr. 1a, 04103, Leipzig, Germany. ²Collaborative Research Centre 1052 Obesity Mechanisms, University of Leipzig, Leipzig, Germany. ³IFB AdiposityDiseases, Leipzig University Medical Centre, Liebigstr. 20, 04103, Leipzig, Germany. ⁴Department of Nuclear Medicine, University Hospital Leipzig, Liebigstr. 18, 04103, Leipzig, Germany. ⁵Institute of Food Hygiene, Center of Veterinary Public Health, University of Leipzig, An den Tierkliniken 1, 04103, Leipzig, Germany. ⁶BMBF nutriCARD, Center of Veterinary Public Health, University of Leipzig, An den Tierkliniken 1, 04103, Leipzig, Germany. ⁷Department of Neurology, BG University Hospital Bergmannsheil, Ruhr-University Bochum, Bürkle-de-la-Camp Place 1, 44789, Bochum, Germany. ⁸Collaborative Research Centre 874 Integration and Representation of Sensory Processes, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany. Correspondence and requests for materials should be addressed to B.P. (email: burkhard.v.pleger@rub.de)

Patient	Age (years)	Gender (F = female, M = male)	Body Mass Index (BMI) (m ² /kg)	Time from onset to study (months)	Origin of lesion
P1	53	F	29.4	203	left middle cerebral artery (MCA) stroke
P2	50	M	27.4	100	left MCA stroke
P3	27	F	21.8	66	traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH)
P4	61	F	24.3	67	SAH due to aneurysma of right MCA
P5	51	M	23.6	60	left MCA stroke
P6	58	M	24.5	71	SAH due to aneurysma of right MCA
P7	59	F	21	41	right MCA stroke
P8	42	F	21.4	32	traumatic SAH
P9	54	F	24.3	32	SAH due to aneurysma of anterior communicating artery
P10	53	F	21	22	left MCA stroke
P11	67	F	29.6	29	left MCA stroke
P12	57	F	25.6	23	SAH due to aneurysma of right MCA
P13	28	M	27.5	20	traumatic brain injury (TBI)
P14	41	M	24.7	19	TBI
P15	53	M	25.1	15	right MCA stroke
P16	35	M	32.7	17	right MCA stroke
P17	55	M	29.4	12	TBI
P18	35	M	24.1	13	TBI
P19	52	M	29.9	15	SAH due to aneurysma of anterior communicating artery
P20	60	M	27	10	right MCA stroke
P21	62	F	26	11	SAH due to aneurysma of anterior communicating artery
P22	43	M	24.4	79	SAH due to aneurysma of anterior communicating artery
P23	47	M	21	51	left MCA stroke
P24	55	M	23.1	49	right MCA stroke
P25	53	M	28.7	10	right MCA stroke

Table 1. Patients' clinical data. The table lists patients' age, gender, BMI, the time from onset to study as well as the origin of lesion. For the corresponding brain lesion pattern of each patient please refer to Supplementary Figure 1.

patients and controls. To assess brain areas involved in an impaired sugar or fat perception in those categories, we next used magnetic resonance imaging (MRI) data together with voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM 2.55)¹⁴. We hypothesized impairments in sugar perception that overlap with lesions in the anterior insular cortex and frontal operculum. For fat perception, we assumed an association with the mid-dorsal insula and the somatosensory cortex, assumed to integrate gustatory, olfactory, and oral somatosensory representations required to identify the food's contextual property.

Results

Sugar and fat perception. Twenty-five patients (fifteen men; average age = 50.04 ± 10.4 (standard deviation) years; average body mass index (BMI) = 25.5 ± 3.2 m²/kg (height²/weight)) with chronic brain lesions (see Table 1 for clinical data and Supplementary Figure 1 for individual lesion maps), as well as twenty-five healthy matched control participants (fifteen men; average age = 50.32 ± 11.2 years; average BMI = 24.8 ± 2.8 m²/kg) rated chocolate milkshakes with an increasing amount of fat (f1 to f3) and sugar (s1 to s3).

Contrarily to our a-priori hypotheses (see Introduction), we found no significant differences for the three sugar categories between patients and controls (s1: $p = 0.76$; s2: $p = 0.84$; s3: $p = 0.93$; see Fig. 1a for absolute values, and 1b for mean-corrected values).

For the three fat categories, we found significant differences for f1 ($p = 0.00072$) and f3 ($p = 0.005$), but not for f2 ($p = 0.81$) (Fig. 1a,b). Both significant t-tests were corroborated by two-sample permutation test using Welch's t ($B = 10000$) (f1: t-statistic = -3.61 , $p = 0.0016$; f3: $t = 2.93$, $p = 0.005$). While for f1 we found that patients overrated the fat amount, for f3 they underrated it (f1: patients mean 0.65 ± 0.08 (standard error), controls 0.35 ± 0.04 ; f3: patients 1.11 ± 0.13 , controls 1.51 ± 0.04). All patients were able to detect fat per se.

For those ratings of patients that proved significant differences (i.e., f1 and f3), we applied VLSM.

Changes in taste, flavoring and eating pleasure after brain injury/hunger, thirst and degree of tiredness. Patients who overrated f1 were more often told to use more spice, sugar or salt, whereas patients who underrated f3 were told to use less spice, sugar or salt. For the questions whether patients were eating more, less or the same amount of food after brain injury, we found no differences between patients who perceived f1 and f3 as normal as compared to those who presented a perceptual deficit in those fat categories. For f1, we found that

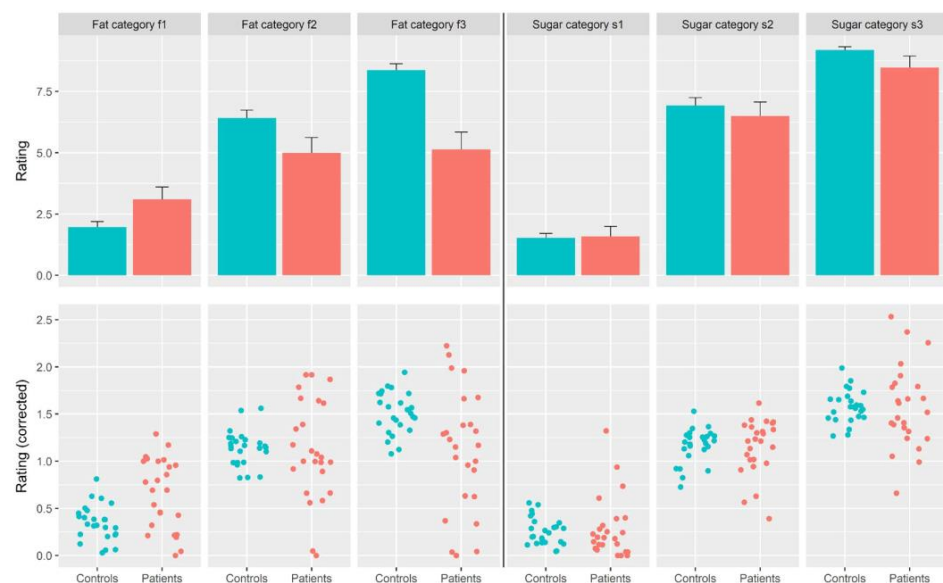


Figure 1. Sugar and fat ratings. Shown are patients' and controls' sugar and fat ratings for the three chocolate milkshakes containing increasing amounts of either sugar (s1 to s3) or fat (f1 to f3). (a) The bar plots represent the mean, the whiskers the standard error of the absolute ratings of patients (red) and controls (green) (b) The scatter plots show the mean-corrected ratings of each participant. Patients are colored in red, controls in green. We found no significant differences in sugar ratings between patients and controls. For fat ratings, we found significant differences for f1 and f3, but not for f2.

40% of patients who perceived f1 as normal nevertheless reported changes in food preferences. Forty-seven % of the same patients also reported that eating became boring. For those who overrated f1, only 20% reported changes in food preferences and only 10% reported that eating became boring. For f3, we found that 27% of patients who perceived f3 as normal reported changes in food preferences. Sixty-four % of the same patients also reported that eating became boring. For those who underrated f3, 36% reported changes in food preferences and 29% reported that eating became boring. These findings suggest a relative unawareness for deficits in fat perception (Table 2).

With visual analogue scales we assessed hunger, thirst and the degree of tiredness before the experiments. We found no differences between patients for hunger or the degree of tiredness. For thirst, we found that patients who perceived f3 as normal were thirstier before the experiments than those who underrated f3. To assess whether thirst was generally associated with the perception of f3, we additionally computed Pearson's correlation analysis of both ratings across all 25 patients. We found no association between both ratings ($r = 0.28$, $p = 0.176$), suggesting that thirst was not associated with impairments in the perception of the highest fat content (Table 2).

MRI-based voxel-by-voxel lesion-symptom mapping. For f1, the t-statistics revealed no significant cluster even when applying a non-significant threshold at $p = 0.05$. For f3, we identified the anterior insular cortex (superior cluster: $x = -40$, $y = 14$, $z = 16$, $T = 2.18$; $x = -32$, $y = 16$, $z = 14$, $T = 3$; inferior cluster: $x = -62$, $y = 6$, $z = 6$, $T = 4.51$; Fig. 2), the frontal operculum ($x = -40$, $y = 28$, $z = 14$, $T = 2.11$; $x = -42$, $y = 18$, $z = 8$, $T = 2.38$; $x = -52$, $y = 34$, $z = 0$, $T = 2.58$), the mid-dorsal insular cortex ($x = -40$, $y = 0$, $z = 12$, $T = 2.28$; $x = -36$, $y = 0$, $z = 8$, $T = 2.28$; $x = -36$, $y = 6$, $z = -6$, $T = 2.46$), the primary ($x = -48$, $y = -10$, $z = 32$, $T = 2.31$) as well as the secondary somatosensory cortex ($x = -40$, $y = -18$, $z = 4$, $T = 2.32$).

At the bottom of Fig. 2 we show a render brain with a coronal cut through the primary somatosensory cortex. The effect in f3 appears to overlap with the representations of the face, including the oral cavity, as well as the tongue.

To assess differences between both brain hemispheres, we additionally analyzed the data of patients with left-sided and right-sided lesions separately. Unthresholded t-maps of both sides resembled the analysis of the flipped data (Supplementary Fig. 2).

To test whether overrating f1 and underrating f3 was associated with lesions in the same set of brain areas, we first questioned whether the same patients who overrated f1 also underrated f3. Out of the fourteen patients who underrated f3, only five also overrated f1. This suggests partly different symptom-lesion associations. Next, we computed lesion overlay images of patients who overrated f1 and of those who underrated f3 (Supplementary Fig. 3). The comparison between both overlay images must be handled carefully since we could not apply the data to a statistical analysis. Visual comparison nevertheless suggests that patients who underrated f3 additionally presented lesions in the frontal operculum, whereas patients who overrated f1 did not present lesions in this region. Whether the additional presence of lesions in the frontal operculum is associated with differences in fat

Question	Fat 1 - deficit	Fat 1 - normal	Fat 3 - deficit	Fat 3 - normal
Changes in taste perception? (yes/no)	10% yes	53% yes	29% yes	45% yes
Too much spice? (yes/no)	40% yes	27% yes	7% yes	64% yes
Too much salt? (yes/no)	30% yes	27% yes	14% yes	45% yes
Too much sugar? (yes/no)	40% yes	7% yes	7% yes	64% yes
Changes in food preferences? (yes/no)	20% yes	40% yes	36% yes	27% yes
Did eating become boring? (yes/no)	10% yes	47% yes	29% yes	64% yes
Eating more? (yes/no)	10% yes	13% yes	7% yes	9% yes
Eating less? (yes/no)	30% yes	34% yes	36% yes	27% yes
Eating the same amount? (yes/no)	60% yes	53% yes	57% yes	64% yes
VAS hunger (1–10)	2.06 +/− 0.18	1.69 +/− 0.16	1.7 +/− 0.11	2.05 +/− 0.24
t-test hunger, deficit vs. normal	p = 0.67		p = 0.68	
VAS thirst (1–10)	4.08 +/− 0.29	2.3 +/− 0.17	2.04 +/− 0.17	4.4 +/− 0.26
t-test thirst, deficit vs. normal	p = 0.12		p = 0.03	
VAS “how well did you sleep last night” (1–10)	6.77 +/− 0.29	5.4 +/− 0.2	6.26 +/− 0.24	5.69 +/− 0.23
t-test sleep, deficit vs. normal	p = 0.27		p = 0.65	

Table 2. Changes in taste, flavoring and eating pleasure after brain injury/hunger, thirst, and degree of tiredness. For the latter three measures we applied visual analogue scales (VAS) ranging from 0 to 10. VAS ratings between patients with a deficit in taste perception and those not presenting such a deficit were applied to unpaired t-tests.

perception should be investigated in future studies that have the power to answer this question statistically and not just descriptively.

Discussion

In the present study, we show that an impaired fat perception overlapped with lesions in the anterior insular cortex, frontal operculum, the mid-dorsal insula as well as the primary and secondary somatosensory cortex.

Fat in the mouth leads to enhanced activity not only in gustatory regions, such as the medial orbitofrontal cortex (OFC)¹², the insular cortex^{12,15,16} or the frontal operculum¹⁷, but also in the anterior cingulate cortex¹³, assumed to support autonomic functions, reward anticipation, decision-making, and impulse control, in the hypothalamus^{12,15,16}, as the brain's homeostatic control site, in the amygdala^{13,18}, assumed to integrate memory, learning, decision-making and emotional reactions, as well as the primary and secondary somatosensory cortex¹³ involved in somatosensory perception and recognition^{19,20}. Together these brain imaging studies suggest a large neuronal network, including homeostatic (hypothalamus), somatosensory and reward areas (putamen, pallidum, amygdala) that together with gustatory regions (insular cortex, frontal operculum, medial OFC) work in concert while processing fat in the mouth²¹. The present findings suggest that a subset of those regions, namely the anterior insular cortex, frontal operculum, the mid-dorsal insula, as well as the primary and secondary somatosensory cortex, are involved in rating the food's fat content emphasizing their role in basic processes underpinning fat perception. For sugar ratings, we found no differences between patients and controls. This could point to other regions, outside the present lesion pattern, that may be involved, such as the (dorsal-)medial OFC or prefrontal regions. An alternative interpretation is that the perception of sugar is faster compensated than the perception of fat, since sugar represents the brain's main source of energy elementary for energy-consuming plastic brain processes also required for rehabilitation after brain damage. Besides a case report of a 75-year-old woman with a complete left middle cerebral artery infarct and taste deficits²², we could not find any other evidence supporting this hypothesis. Six months after stroke, the women complained of “distaste” for her preferred foods. This was most severe over the first several weeks to months following the stroke, resulting in her eating less and losing weight (~14 lbs or 6.35 kg). Nine months post stroke the patient had identified several foods that she could taste and enjoy. At the same time, sweet foods and sugar tasted as expected, and she was able to enjoy chocolate. These observations in a patient aware of “distaste” support our assumption that sugar perception may recover faster than other tastes. But it is only a case report. Studies in acute brain-lesioned patients and longitudinal studies using also other taste qualities are required to support this hypothesis.

Activity in the anterior insular cortex in response to fat ingestion is one of the best reproduced brain imaging effects^{12,13,15}. Together with the frontal operculum its functional associations seem to range from basic processes underpinning taste perception^{1–3} to higher cognitive processes of gustatory sensations²³. For a long time, it was believed that both regions are only active during eating or drinking. Exteroceptive sensory signals arising from the food's taste and smell were assumed to activate olfactory receptor cells that propagate associated inputs through the thalamus to the frontal operculum and anterior insular cortex, where stimulus identity and intensity are merged into a stable representation, independent of the homeostatic or motivational state^{1–3,24}. This assumption was challenged by recent findings suggesting activity in both regions elicited by visually presented food, independent of signals from peripheral taste or olfactory receptor cells. This suggests that gustatory regions in not only mice²⁵ but also in humans²³ contribute to the ability to imagine food and taste. Food and taste evaluation, imagery and their influence on food choices are an essential function for survival. Their implementation in the gustatory cortex may therefore represent a well-preserved evolutionary effect²⁶.

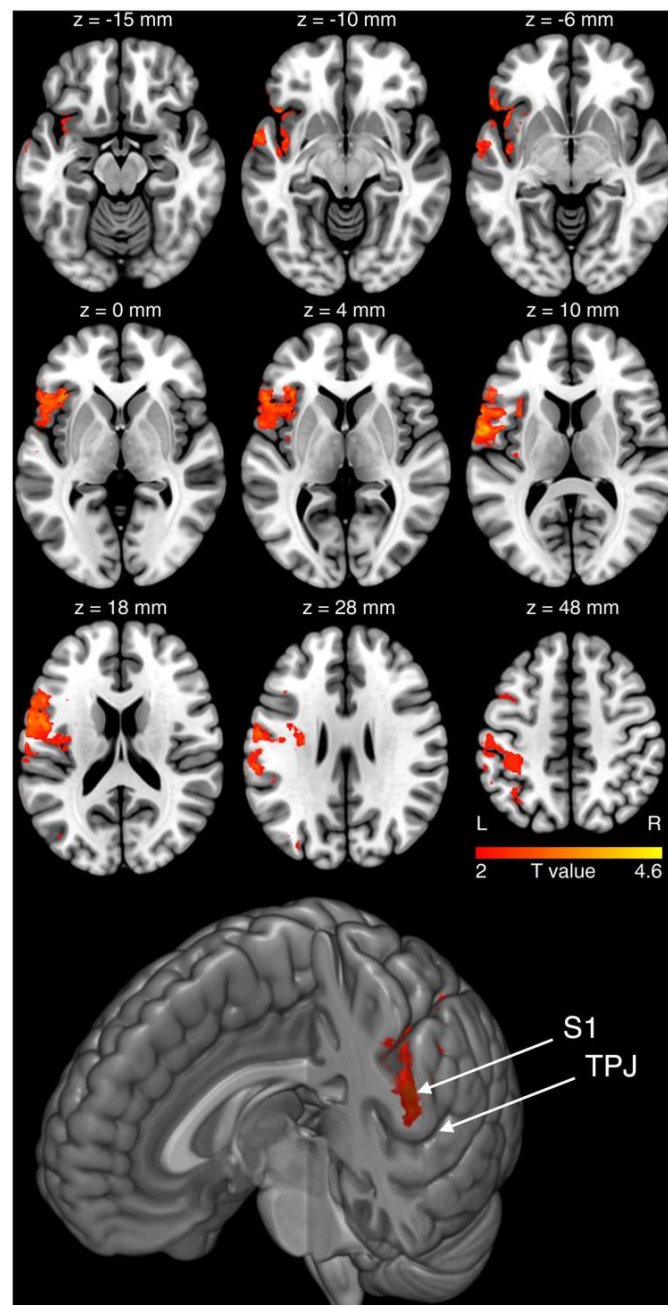


Figure 2. MRI-based lesion symptom mapping. Shown are the brain regions that overlap with an impaired fat perception in the category f3. For f1, we also found significant differences in fat ratings between patients and controls. VSLM, however, revealed no significant effects for f1 (see Fig. 1 for corresponding sugar and fat ratings). The 'z' below each brain slice indicates the corresponding z-coordinate of that slice in MNI space. 'L' indicates the left and 'R' the right hemisphere. We found that an impaired fat perception in f3 overlapped with the anterior insular cortex together with the frontal operculum. Both regions are together assumed to underpin gustatory processing. We also found the mid-dorsal insula together with the primary and secondary somatosensory cortex - regions that are assumed to integrate sensory-oral inputs. At the bottom of the figure we show a render brain with a coronal cut through the primary somatosensory cortex. TPJ indicates the temporoparietal junction, S1 the primary somatosensory cortex. The effect in f3 appears to overlap with the representations of the face including the oral cavity as well as the tongue.

Besides the anterior insula, we found that also the mid-dorsal insular cortex was associated with an impaired fat perception. This insular sub-region in the human brain was recently shown to contain spatially overlapping representations for gustatory, olfactory, and oral somatosensory sensations suggesting its role in the integration of oral-sensory inputs⁶, also required to perceive and rate the food's fat content. The association between fat perception and gustatory regions adds to the controversial discussion whether fat belongs to the primary taste qualities, such as sweet, salty, sour, bitter and umami²¹.

Regarding the insula's more general cognitive functions, studies suggest its involvement in processes related to the sense of ownership and agency²⁷, or the subjective awareness and affective processing of bodily signals^{28,29}. The anterior part of the insular cortex is specifically assumed to play a major role in viscerosensory³⁰ and interoceptive processing^{28,29}. The posterior insula is thought to contain perceptual representations for bodily awareness³¹. Projections between the anterior and posterior insula were thus assumed to relate to our subjective awareness of our body and bodily emotions³².

The parietal operculum covers the insular cortex and contains the secondary somatosensory cortex that together with the primary somatosensory cortex and the insular cortex represents the ventral pathway of somatosensory processing involved in somatosensory perception and recognition^{19,20}, also in the context of oral-somatosensory sensations^{13,18,21}. In line with these interpretations, we found that the effect in the primary somatosensory cortex overlapped with the representations of the face, including the oral cavity, as well as the tongue (see the S1 effect projected on a render brain at the bottom of Fig. 2).

The frontal operculum has been suggested as a key node in a network for exerting control over cognitive processes. It seems to regulate the activity in relevant or irrelevant brain representations for response selection³³, possibly also in the context of fat perception.

The present findings provide evidence for the joint involvement of the anterior/mid-dorsal insula, the frontal operculum as well as the primary and secondary somatosensory cortex in fat perception. However, our study does not allow to distinguish between impairments in taste, olfaction or somatosensory perception since participants in our study rated probes of milkshakes. Their consumption provokes effects in all three sensory domains and hence in corresponding brain representations. Future VLSM studies should apply more specific tests to separate taste, olfaction or somatosensory functions as well as their distinct representations in the human brain.

Methods

Patients. MRI scans of potentially suitable patients were collected from a database at the Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences in Leipzig, Germany. The database contains more than 3800 MRI scans and examination reports of young brain lesion patients. The inclusion criteria were brain lesions in either the right, left or both brain hemispheres. Spatial neglect, serious communication problems, cognitive and language deficits, nut allergy, as well as diabetes and/or lipometabolic disorders were exclusion criteria. We identified 55 patients who met those criteria. We called all of them, but most patients declined our invitation because of reasons such as anxiety, too busy, total duration of experiments, or disinterest.

Ten patients (five women; average age = 47.1 ± 12.22 years) who agreed to participate presented brain lesions in the left hemisphere, ten patients (three women; average age = 54.6 ± 7.43 years) presented lesions in the right hemisphere and another five patients (two women; average age = 46.8 ± 10.43 years) presented lesions in both hemispheres (see Table 1 for patients' age, gender, BMI, the time from onset to study as well as the origin of lesion, and Supplementary Figure 1 for the corresponding individual lesion maps).

All patients were tested in the chronic lesion phase (10 to 202 months post onset). The study was approved by the ethics committee of the University Clinic Leipzig and conducted according to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

Before the experiments, we used yes/no questions to assess changes in taste, flavoring and eating pleasure after brain injury. To this end, we asked questions, such as "Did you experience any changes in taste after brain injury?", "Are you sometimes told that you are using too much spice/salt or sugar?" (i.e., three questions), "Did your food preferences change after brain injury (e.g., favorite dish)?", "Do you sometimes experience eating as boring?", and "Do you eat more/less/the same after brain injury?" (i.e., three questions). Furthermore, we asked patients to rate their hunger, thirst, and degree of tiredness on three visual analogue scales (VAS) ranging from 0 to 10. To this end, we asked "How hungry do you feel now?" ranging from "not hungry at all" to "very hungry", "How thirsty do you feel now?" ranging from "not thirsty at all" to "very thirsty", and "How well did you sleep last night?" ranging from "bad" to "good". The line of each VAS was 100 mm long. The distance between 0 and the cross made by the patient in mm was applied to further analyses.

We acquired high-resolution whole-brain 3D standard T1-weighted anatomical images and T2-weighted fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) images for each patient. In stroke patients, we used the FLAIR images in parallel to the high-resolution T1 images to better delineate the lesion borders. All images were acquired with a 3 T Tim TRIO or a 3 T VERIO MRI scanner (Siemens, Erlangen, Germany).

Examination of impairments in sugar and fat perception. The twenty-five patients as well as the twenty-five healthy matched control participants were tested after written informed consent, around noon and without having eaten for five hours. Participants were comfortably seated in front of a table in an illuminated testing room. We tested sugar and fat perception with chocolate milkshakes that were produced by the Institute of Food Hygiene at the University of Leipzig (C.W. and P.B.). To test sugar perception, we offered three unlabeled probes of chocolate milkshake that were served in non-transparent cups. Each of the three milkshakes for the sugar tests (s1 to s3) consisted of 50 ml milk (3.5% fat content) and 5 ml Schwartz chocolate sauce (Schwartzauwerke, Bad Schwartau, Germany) consisting of glucose syrup, water, 7.5% cocoa powder, condensed milk, and carrageenan. For s2 we added 2.5 ml liquid sweetener (i.e., sodium cyclamate 12 g/100 ml, saccharin sodium

1.2 g/100 ml), and for s3 5 ml liquid sweetener. We did not apply any additional sweetener to s1. We used liquid sweetener instead of sugar since sugar added to milk changes its texture and viscosity. All three probes (50 ml) were placed in front of the participant on the table in random order. The participant was instructed to drink each probe and to rate its sweetness on a visual analog scale ranging from 0 (i.e., not sweet) to 10 (i.e., very sweet). To this end, participants were told to make a cross on a line (100 mm long) between 0 and 10. The distance in mm between 0 and the cross was used for further statistical analyses. Participants and controls were instructed to take small sips (not the whole 50 ml) and to swallow. After each probe, participants were instructed to rinse the mouth with 50 ml of non-sparkling mineral water and to eat a small piece of white bread after testing each probe. The three milkshakes for the fat tests (f1 to f3) consisted of different amounts of milk and cream. For f1 we used 50 ml milk (3.5% fat content) but no cream. For f2 we used 30 ml milk (3.5%) and 20 ml cream (32% fat content). For f3 we used 20 ml milk (3.5%) and 30 ml cream (32%). Like for the sugar tests, we added 5 ml Schwartz chocolate sauce to all three shakes (f1 to f3). The examination procedures were the same as described for the sugar test. The rating scale for fat stimuli ranged from “not creamy at all” to “very creamy”.

The step sizes between the three shakes of each category (sugar and fat) were first subjectively selected by two authors (T.W. and C.W.). Next, we performed pilot experiments in 6 healthy participants (3 men, mean age 36.3 ± 7.8 years) to assess whether both steps (1–2 and 2–3) in both tests are of comparable sizes. In the main experiment, we asked whether patients experienced any differences in viscosity. For the sugar tests, no patient reported any differences in viscosity between s1, s2 or s3. For the fat tests, patients with an unaffected fat perception reported an increasing viscosity from f1 to f3.

The order of sugar and fat tests were counterbalanced across participants to exclude a systematic influence of progressive satiety on single probes.

We initially planned to repeat these tests three times and to also measure detection thresholds. The original protocol was 1 h 30 min long. Three out of the first five patients showed a drop in their attention already after 30 min. Two other patients cancelled the assessment after 45 min. For the following patients, we therefore excluded repetitions of taste procedures and detection thresholds which reduced the duration of the experiment to 20 min.

Individual ratings were mean corrected. We used a two-sample t-test for each of the six ratings (three for sugar, s1 to s3, and three for fat, f1 to f3) to assess differences between patients and controls. Significance threshold for the three sugar or fat ratings was Bonferroni-corrected with an adjusted p-value at 0.017. Analyses that proved significance were validated with two-sample permutation test using Welch's t ($B = 10000$) as computed with R (<https://www.r-project.org/>). We additionally applied those permutation tests since there was much more variation in ratings within the patient group than the controls.

Virtual lesion symptom mapping (VLSM). We used MRICron (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron>) to manually delineate the lesion on every single transversal slice of the T1-weighted anatomical MRI images (Supplementary Figure 1). The two researchers (T.W. and B.P.) who mapped the lesions were blinded for the clinical deficits. With SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), we spatially normalized the T1-weighted anatomical images together with the lesion maps to the T1 MNI-template (i.e., Montreal Neurological Institute (MNI) standard space).

The normalized lesion maps together with the corresponding ratings were included into the voxel-by-voxel lesion-symptom mapping toolbox (VLSM 2.55: <https://langneurosci.mc.vanderbilt.edu/resources.html>) for Matlab R2017b (Natick, Massachusetts, USA, <https://mathworks.com>). To increase statistical power, patients with lesions in the right hemisphere were added after we flipped right/left orientation of normalized lesion masks. For each voxel, VLSM 2.55 divides patients into two groups according to whether they did or did not have a lesion affecting that voxel. Ratings were then compared for these two groups, yielding a t-statistic for each voxel¹⁴. The analysis was corrected for age, the individual lesion sizes and the time between MRI scanning and behavioral assessments (in days). In accordance with the publication that introduced VLSM 2.55¹⁴, significance threshold was Bonferroni-corrected with an adjusted p-value to the number of t-tests performed. Since two out of the six ratings showed significant differences between patients and controls (f1 and f3; see Results section for further details) we adjusted the p-value to 0.025. To assess differences between both brain hemispheres, we additionally analyzed the data of patients with left-sided and right-sided lesions separately. The raw (i.e., unthresholded) t-maps were visually compared to the result of the analysis containing the flipped lesion maps.

Data availability statement. All data is available on request. The data will be anonymized. Please contact the corresponding author.

References

- Small, D. M. *et al.* Human Cortical Gustatory Areas: A Review of Functional Neuroimaging Data. *Neuroreport* **10**, 7–14 (1999).
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C. & Meyer, E. Functional Localization and Lateralization of Human Olfactory Cortex. *Nature* **360**, 339–340 (1992).
- Rolls, E. T., Scott, T. R., Sienkiewicz, Z. J. & Yaxley, S. The Responsiveness of Neurones in the Frontal Opercular Gustatory Cortex of the Macaque Monkey Is Independent of Hunger. *J. Physiol.* **397**, 1–12 (1988).
- Veldhuizen, M. G. *et al.* Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum. Brain Mapp.* **32**, 2256–2266 (2011).
- Penfield, W. & Faulk, M. E. Jr. The insula; further observations on its function. *Brain* **78**, 445–470 (1955).
- Mazzola, L. *et al.* Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Ann. Neurol.* **82**, 360–370 (2017).
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R. & Eickhoff, S. B. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct. Funct.* **214**, 519–534 (2010).
- Small, D. M. Flavor is in the brain. *Physiol. Behav.* **107**, 540–552 (2012).
- Small, D. M. Taste representation in the human insula. *Brain Struct. Funct.* **214**, 551–61 (2010).

10. Iannilli, E., Noennig, N., Hummel, T. & Schoenfeld, A. M. Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex. *Neuroscience* **273**, 92–99 (2014).
11. Hauser-Hauw, C. & Bancaud, J. Gustatory hallucinations in epileptic seizures. *Electrophysiological, clinical and anatomical correlates. Brain* **110**, 339–359 (1987).
12. Grabenhorst, F., Rolls, E. T., Parris, B. A. & d'Souza, A. A. How the brain represents the reward value of fat in the mouth. *Cereb. Cortex* **20**, 1082–1091 (2010).
13. Eldeghaidy, S. *et al.* The cortical response to the oral perception of fat emulsions and the effect of taster status. *J. Neurophysiol.* **105**, 2572–2581 (2011).
14. Bates, E. *et al.* Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat. Neurosci.* **6**, 448–50 (2003).
15. de Araujo, I. E. & Rolls, E. T. Representation in the human brain of food texture and oral fat. *J. Neurosci.* **24**, 3086–3093 (2004).
16. Frank, S. *et al.* Fat intake modulates cerebral blood flow in homeostatic and gustatory brain areas in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 1342–1349 (2012).
17. Frank, S. *et al.* Olive oil aroma extract modulates cerebral blood flow in gustatory brain areas in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **98**, 1360–1366 (2013).
18. Areias, M. F. & Prada, P. O. Mechanisms of insulin resistance in the amygdala: influences on food intake. *Behav. Brain Res.* **282**, 209–217 (2015).
19. Dijkerman, H. C. & de Haan, E. H. F. Somatosensory processes subserving perception and action. *Behav. Brain Sci.* **30**, 189–201 (2007).
20. Preusser, S. *et al.* The perception of touch and the ventral somatosensory pathway. *Brain* **138**, 540–548 (2015).
21. Heinze, J. M., Preissl, H., Fritsche, A. & Frank, S. Controversies in fat perception. *Physiol. Behav.* **152**, 479–493 (2015).
22. Dutta, T. M. *et al.* Altered taste and stroke: A case report and literature review. *Top Stroke Rehabil.* **20**, 78–86 (2013).
23. Petit, O. *et al.* Health and Pleasure in Consumers' Dietary Food Choices: Individual Differences in the Brain's Value System. *PLoS. One* **11**, e0156333 (2016).
24. Iannilli, E., Singh, P. B., Schuster, B., Gerber, J. & Hummel, T. Taste laterality studied by means of umami and salt stimuli: an fMRI study. *NeuroImage* **60**, 426–435 (2012).
25. Oliveira-Maia, A. J. *et al.* The Insular Cortex Controls Food Preferences Independently of Taste Receptor Signaling. *Front. Syst. Neurosci.* **6**, 5 (2012).
26. Kumar, S. *et al.* Differences in Insula and Pre-/Frontal Responses during Reappraisal of Food in Lean and Obese Humans. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 233 (2016).
27. Farrer, C. *et al.* Modulating the Experience of Agency: A Positron Emission Tomography Study. *NeuroImage* **18**, 324–333 (2003).
28. Craig, A. D. How Do You Feel? Interoception: The Sense of the Physiological Condition of the Body. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 655–666 (2002).
29. Craig, A. D. Human Feelings: Why Are Some More Aware than Others? *Trends Cogn. Sci.* **8**, 239–241 (2004).
30. Oppenheimer, S. M., Gelb, A., Girvin, J. P. & Hachinski, V. C. Cardiovascular Effects of Human Insular Cortex Stimulation. *Neurology* **42**, 1727–1732 (1992).
31. Karnath, H.-O., Baier, B. & Nägele, T. Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? *J. Neurosci.* **25**, 7134–7138 (2005).
32. Craig, A. D. How do you feel now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 59–70 (2009).
33. Takayasu, H., Mars, R. B., Boorman, E. D., Buch, E. R. & Rushworth, M. F. S. Distributed and Causal Influence of Frontal Operculum in Task Control. *PNAS* **108**, 4230–4235 (2011).

Acknowledgements

This study is supported by the IFB AdiposityDiseases and the nutriCARD initiative (<http://www.nutricard.de>), Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, FKZ: 01E01001 (<http://www.bmbf.de>), and the German Research Foundation (DFG) (<http://www.dfg.de>), within the framework of the CRC 1052 Obesity Mechanisms to BP and MR, and the CRC 874 Integration and Representation of Sensory Processes to BP.

Author Contributions

B.P. designed the experiments, interpreted the data and wrote the main manuscript text. T.W. designed the experiments, analyses the data and prepared Table 1 as well as the Supplementary information. M.R. analyzed data and all figures. C.W. and P.B. developed and produced the chocolate milkshakes. All authors reviewed the manuscript.

Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30366-0>.

Competing Interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018

3. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Die Wahrnehmung von Fett im menschlichen Operculum frontale, im insulären Kortex und im somatosensorischen Kortex

eingereicht von

Thomas Nikolaus Wistehube

angefertigt am

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

betreut von

Prof. Dr. Arno Villringer

Dezember 2020

Einleitung

Die zugrunde liegende wissenschaftliche Arbeit behandelt das Thema der Geschmackswahrnehmung mit dem Fokus auf die Wahrnehmung von Zucker und Fett. In dieser Studie haben wir bei ehemaligen neurologischen Patienten, welche in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten haben, das Geschmacksverhalten mit Hilfe von Schokoladenmilch getestet. Außerdem haben wir kraniale MRT-Daten der Patienten genutzt, um die Lokalisation der Hirnläsion zu identifizieren. Die Ergebnisse aus den Geschmacksversuchen (Figure 1) und die Topografie der Hirnläsionen wurden statistisch ausgewertet und konnten graphisch dargestellt werden (Figure 2).

Wir wollten mit dieser Studie der Frage nachgehen, wo Zucker und Fett als Geschmacksqualitäten im menschlichen Gehirn topografisch wahrgenommen werden. Unser Versuchsansatz war nicht - wie üblich bei physiologischen Testungen - unter Einbeziehung von gesunden Probanden, sondern unter Einbeziehung von Patienten mit einer chronischen Hirnläsion.

Methodik

Das Patientenkollektiv wurde über die Datenbank des Max-Planck-Institutes für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig und über die Datenbank der Tagesklinik für Kognitive Neurologie des Universitätsklinikums Leipzig gesucht. Die Suchkriterien waren eine erfolgte MRT bei einer stattgefundenen zerebralen Hirnläsion, speziell im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media oder als Subarachnoidalblutung (z.B. posttraumatisch). Ausschlusskriterien waren kognitive und sprachliche Defizite, die die Teilnahme an den Versuchen nicht möglich gemacht hätten, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas (WHO Stufe \geq II). Als Kontrollgruppe wurden gesunde Probanden genommen, die im Alter und im Geschlecht passend ausgesucht wurden. Wir konnten für die Studie 25 Probanden rekrutieren. Im Vorfeld zu der Geschmackstestung wurde in der kranialen MRT die Hirnläsion in jedem Schnittbild mittels der Software *MRICron* markiert. Im zweiten Schritt wurde unter Benutzung von *SPM12* der Datensatz auf eine Standardvorlage (Montreal Neurological Institute) normalisiert. Diese Daten wurden für die statistische Auswertung mit den Ergebnissen der Geschmackstestung gekoppelt. Bei den Versuchen zur Geschmackstestung wurde die Probanden zur Mittagszeit eingeladen. Sie sollten 2 Stunden vor dem Versuch nicht gegessen und nicht geraucht haben. Die Probanden mussten einen Fragebogen ausfüllen, in dem nach Veränderungen im Geschmacksverhalten nach dem Schlaganfall gefragt wurde und auch ob die Mitmenschen eine Veränderung im Essverhalten festgestellt haben. Im Anschluss wurde die Geschmackstestung durchgeführt. Es wurde in Räumen getestet, die speziell für sensorische Testung entworfen wurden. Die Probanden bekam in 2 Durchgängen jeweils 3 verdunkelte Becher mit Schokoladenmilch. Die Schokoladenmilch wurde eigens für diese Testung hergestellt. Im ersten Durchgang unterschied sich die Milch in der Süße, im zweiten Durchgang unterschied sich die

Milch im Fettgehalt. Die Probanden mussten jeden einzelnen Becher auf einer visuellen Analogskala (VAS) anhand der Intensität einordnen (gar nicht süß - sehr süß bzw. gar nicht fettig – sehr fettig) und sollten zwischen dem Getrunkenen neutrales Brot sowie stilles Mineralwasser zur Neutralisierung zu sich nehmen. Das Ergebnis wurde statistisch ausgewertet. Die Patienten, die signifikant abweichend bewertet haben, wurden im nächsten Schritt in die graphisch-statistische Auswertung einbezogen. Hier wurden die Daten der Hirnläsionen im kranialen MRT mit denen der Geschmacksversuche kombiniert. Diese Auswertung wurde mit Hilfe dem MatLab 2017b Baustein *VLSM 2.55* (visual lesion symptom mapping) durchgeführt. In Anbetracht der relativ kleinen Kohorte und einer Verteilung der Hirnläsionen auf beide Hemisphären, haben wir zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft alle Läsionen auf eine Hirnhemisphäre projiziert. Der Datensatz bei Patienten mit einer Hirnläsion in der rechten Hemisphäre wurde somit auf die linke Hemisphäre gespiegelt. Zum Ausschluss von falsch-positiven Werten haben wir eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt und bei 2 signifikanten Datenreihen (f1 und f3) einen p-Wert von $p=0,025$ festgelegt.

Ergebnis

Anders als erwartet konnten bei der Wahrnehmung von Süße zwischen Patienten und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei der Wahrnehmung von Fett hingegen konnten signifikante Unterschiede gezeigt werden. Das Patientenkollektiv hat im Vergleich zu der Kontrollgruppe die Proben mit dem geringsten Fettgehalt (f1) als fettiger und die Proben mit dem höchsten Fettgehalt (f3) als weniger fettig eingeschätzt. Bei den Proben mit dem mittleren Fettgehalt (f2) gab es keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man sich nun die graphische Auswertung, so konnten bei der Gruppe f3 signifikante Überschneidungen der MRT-Daten (Cluster) festgestellt werden und zwar der anteriore insuläre Kortex, das frontale Operculum, der mid-dorsale insuläre Kortex und der primäre sowie sekundäre somatosensorische Kortex. Die Gruppe f1, die in der Geschmackstestung noch signifikante Unterschiede enthielt, brachte in der graphisch-statistischen Auswertung keine signifikanten Cluster hervor.

Diskussion

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen einer gestörten Geschmackswahrnehmung von Fett sowie einer Läsion von Hirngewebe im Gebiet des vorderen insulären Kortex, des frontalen Operculum, der mid-dorsalen Insula sowie des primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Dieses Ergebnis hat weitreichende Folgen: Fett übernimmt Aufgaben einer Geschmacksqualität, die unserem Gehirn komplexe Informationen vermittelt. Fett dient somit nicht nur als Energiequelle oder vereinfacht gesagt als „Geschmacksträger“. Es beeinflusst zentrale Strukturen im Gehirn, wie zum Beispiel den Hypothalamus, die Amygdala, den primären und sekundären somatosensorischen Kortex sowie den anterioren cingulären Kortex. Somit hat es unter anderem eine Auswirkung auf die Gedächtnisfunktion, das Belohnungssystem, das Treffen von Entscheidungen oder Emotionen und die Homöostase. Diese Erkenntnisse dienen zum Beispiel der Forschung von Adipositas und dem suchtartigen Essverhalten bei dieser Erkrankung, können aber auch in der neurologisch-rehabilitativen Medizin genutzt werden.

Zur weiteren Diskussion steht dennoch, dass wir bei der Auswertung der Daten überrascht waren, dass es zwar eine signifikante Einschränkung beim Erkennen von Fett gibt, jedoch nicht bei der Süße. Es kann natürlich sein, dass die topografische Wahrnehmung von Süße im Gehirn außerhalb des Gebietes liegt, die mit den Hirnläsionen der Patienten abgebildet wurden. Dagegen spricht, dass die Geschmackstestung auch keinen signifikanten Unterschied erbrachte. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang kann sein, dass das Gehirn diese Beeinträchtigung schneller kompensiert. Ein süßes Lebensmittel verspricht eine Energiequelle für den Körper und das Erkennen dieser Geschmacksqualität ist somit lebensnotwendig. Diese Hypothese wurde auch in einem Fallbericht über eine 75-jährige Frau gestellt⁴⁵. Die Patienten, bei denen wir die Geschmackstestung durchgeführt haben, hatten chronische Hirnläsionen. Die Zeit zwischen dem Schlaganfall und dem Versuch war bei allen Patienten unterschiedlich lang und hat von 10 Monaten bis 16 Jahre betragen. Um eine mögliche Verzerrung der Versuchsergebnisse auszuschließen, müsste man in zukünftigen Studien Patienten mit frischen Läsionen untersuchen. Die Rekrutierung der Patienten als Probanden hat

uns jedoch vor Probleme gestellt. Obwohl der Schlaganfall in dieser Region des Gehirns ein relativ häufiges neurologisches Krankheitsbild⁶⁰ ist und das Einzugsgebiet der Tagesklinik für Neurologie in Leipzig groß ist, konnten wir aus einer großen Zahl von potenziellen Probanden (>2500) nur 25 Probanden rekrutieren. Grund hierfür war, dass die Patienten bei dieser schweren Erkrankung noch am Leben sein mussten, der kognitive Zustand die Durchführung der Versuche ermöglichen musste und MRT-Aufnahmen vorhanden sein mussten. Die relativ kleine Probandenzahl hat die statistische Auswertung erschwert. Für zukünftige Studien wäre somit auch eine größere Kohorte empfehlenswert. Zuallerletzt möchten wir uns der Geschmackstestung widmen. Im Fachbereich der Sensorik werden Probanden normalerweise vor den Versuchen lange geschult, damit die Sinne aller Probanden sozusagen standardisiert werden. Diese Schulung konnten wir unseren Probanden wegen der körperlichen und zeitlichen Belastung nicht zumuten. Wir mussten in dieser Studie einen schmalen Grat betreten zwischen der Belastbarkeit von neurologisch beeinträchtigten Patienten und der wissenschaftlichen Ernsthaftigkeit einer Studie.

Letztendlich zeigt diese Studie neben den signifikanten Clustern in der Bildgebung eines sehr deutlich: Die Schäden eines Schlaganfalles können auf sensorischer Ebene sehr lange persistieren. Daraus können weitere Krankheiten, wie zum Beispiel Depression oder Fehlernährung entstehen. Patienten, Angehörige und Behandler auf dieses Thema zu sensibilisieren ist mit Sicherheit ein wichtiger Bestandteil für zukünftige Rehabilitationskonzepte.

4. Literaturverzeichnis

1. Taubes, Gary (2011). "Sweet and Vicious - The case against sugar." The New York Times Magazine, Titelseite.
2. Walsh, Bryan (2014). "Eat butter. Scientists labeled fat the enemy. Why they were wrong." Times Magazine, Titelseite.
3. Organization, W. H. No Title. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight/> (2020).
4. Gearhardt, A. N., Davis, C., Kuschner, R. & Brownell, K. D. The addiction potential of hyperpalatable foods. *Curr. Drug Abuse Rev.* (2011) doi:10.2174/1874473711104030140.
5. Abe, S., Nishino, S., Kanaya, T. & Inoue, T. Yummy food is made from fat and sugar. *Circ. J.* **81**, 1100–1101 (2017).
6. Goda, A. & Masuyama, T. Obesity and overweight in Asian people. *Circulation Journal* (2016) doi:10.1253/circj.CJ-16-1087.
7. Leigh, S. J. & Morris, M. J. The role of reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: An update. *Biol. Psychol.* (2018) doi:10.1016/j.biopsycho.2016.12.013.
8. Hett, W. S. *Aristotle: On the Soul. Parva Naturalia. On Breath.* (Harvard University Press, 1957).
9. Buhusi, C. V. The across-fiber pattern theory and fuzzy logic: A matter of taste. *Physiol. Behav.* **69**, 97–106 (2000).
10. Stewart, I. *Number symbolism.* (Encyclopædia Britannica, inc., 2018).
11. Unschuld, P. U. *Huang di nei jing su wen: Nature, knowledge, imagery in an ancient Chinese medical text.* (University of California Press, 1993).
12. Hänig, D. P. *Zur Psychophysik des Geschmackssinnes.* (Philosophische Studien, 1901).
13. Bommas-Ebert, U. & Philipp, T. *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie.* (Georg Thieme Verlag, 2011).
14. Critchley, H. D. & Rolls, E. T. Responses of primate taste cortex neurons to the astringent tastant tannic acid. *Chem. Senses* **21**, 135–145 (1996).
15. Gilbertson, T. A., Fontenot, D. T., Liu, L., Zhang, H. & Monroe, W. T. Fatty acid modulation of K⁺ channels in taste receptor cells: Gustatory cues for dietary fat. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* (1997)

- doi:10.1152/ajpcell.1997.272.4.c1203.
16. Hadley, K., Orlandi, R. R. & Fong, K. J. Basic anatomy and physiology of olfaction and taste. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **37**, 1115–1126 (2004).
 17. Sharma, S. K., Vij, A. S. & Sharma, M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European Journal of Pharmacology* (2013)
doi:10.1016/j.ejphar.2013.10.053.
 18. Small, D. M. Flavor is in the brain. *Physiol. Behav.* **107**, 540–552 (2012).
 19. Drews, U. *Taschenatlas der Embryologie*. (Georg Thieme Verlag, 2006).
 20. Maes, F. W. Improved best-stimulus classification of taste neurons. *Chem. Senses* **10**, 35–44 (1985).
 21. Frank, S. *et al.* Fat intake modulates cerebral blood flow in homeostatic and gustatory brain areas in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* (2012)
doi:10.3945/ajcn.111.031492.
 22. Areias, M. F. C. & Prada, P. O. Mechanisms of insulin resistance in the amygdala: Influences on food intake. *Behavioural Brain Research* (2015)
doi:10.1016/j.bbr.2015.01.003.
 23. Di Lorenzo, P. M. Corticofugal influence on taste responses in the parabrachial pons of the rat. *Brain Res.* (1990) doi:10.1016/0006-8993(90)90658-X.
 24. Lee, A. A. & Owyang, C. Sugars, sweet taste receptors, and brain responses. *Nutrients* **9**, 1–13 (2017).
 25. Laffitte, A., Neiers, F. & Briand, L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (2014) doi:10.1097/MCO.0000000000000058.
 26. Schmidt, R. F., Lang, F. & Manfred, H. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. (Springer-Verlag, 2011).
 27. Atkinson, F. S., Foster-Powell, K. & Brand-Miller, J. C. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* (2008)
doi:10.2337/dc08-1239.
 28. Welsh, J. A. & Cunningham, S. A. The role of added sugars in pediatric obesity. *Pediatric Clinics of North America* (2011)
doi:10.1016/j.pcl.2011.09.009.
 29. Grembecka, M. Natural sweeteners in a human diet. *Rocz. Państwowego Zakładu Hig.* **66**, 195–202 (2015).

30. Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U. & Chakraborty, R. Artificial sweeteners - A review. *Journal of Food Science and Technology* (2014) doi:10.1007/s13197-011-0571-1.
31. Yang, Q. Gain weight by 'going diet?' Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: Neuroscience 2010. *Yale Journal of Biology and Medicine* (2010).
32. Löffler, G. *Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie*. (Springer-Verlag, 2008).
33. Widmer, R. J., Flammer, A. J., Lerman, L. O. & Lerman, A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *American Journal of Medicine* (2015) doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.014.
34. Fukuwatari, T. *et al.* Expression of the putative membrane fatty acid transporter (FAT) in taste buds of the circumvallate papillae in rats. *FEBS Lett.* **414**, 461–464 (1997).
35. Mattes, R. D. Oral fat exposure alters postprandial lipid metabolism in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **63**, 911–917 (1996).
36. Laugerette, F., Gaillard, D., Passilly-Degrace, P., Niot, I. & Besnard, P. Do we taste fat? *Biochimie* **89**, 265–269 (2006).
37. Stewart, J. E. *et al.* Oral sensitivity to fatty acids, food consumption and BMI in human subjects. *Br. J. Nutr.* **104**, 145–152 (2010).
38. Šerý, O. *et al.* CD36 gene polymorphism is associated with Alzheimer's disease. *Biochimie* (2017) doi:10.1016/j.biochi.2017.01.009.
39. Atlas, T. H. P. FFAR1. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000126266-FFAR1/tissue> (2020).
40. Yonezawa, T. *et al.* Free Fatty Acids-Sensing G Protein-Coupled Receptors in Drug Targeting and Therapeutics. *Curr. Med. Chem.* (2013) doi:10.2174/09298673113209990168.
41. Yabuki, C. *et al.* A Novel Antidiabetic Drug, Fasiglifam/TAK-875, Acts as an Ago-Allosteric Modulator of FFAR1. *PLoS One* (2013) doi:10.1371/journal.pone.0076280.
42. Othieno, F. *et al.* Taste impairment in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* (2018) doi:10.1002/alr.22113.
43. Holland, N. J. & Bernstein, J. M. Bell's palsy. *BMJ clinical evidence* (2014).
44. Moo, L. & Wityk, R. J. Olfactory and taste dysfunction after bilateral middle

- cerebral artery stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* (1999) doi:10.1016/S1052-3057(99)80011-1.
45. Dutta, T. M., Josiah, A. F., Cronin, C. A., Wittenberg, G. F. & Cole, J. W. Altered taste and stroke: A case report and literature review. *Topics in Stroke Rehabilitation* (2013) doi:10.1310/tsr2001-78.
 46. Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L. & Ahmed, S. H. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One* (2007) doi:10.1371/journal.pone.0000698.
 47. DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H. & Wilson, W. L. Sugar addiction: Is it real? A narrative review. *Br. J. Sports Med.* **52**, 910–913 (2018).
 48. Colantuoni, C. *et al.* Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obes. Res.* (2002) doi:10.1038/oby.2002.66.
 49. Green, E. & Murphy, C. Altered processing of sweet taste in the brain of diet soda drinkers. *Physiol. Behav.* **107**, 560–567 (2012).
 50. Hall, K. D. Did the Food Environment Cause the Obesity Epidemic? *Obesity* (2018) doi:10.1002/oby.22073.
 51. Rudenga, K. J. & Small, D. M. Amygdala response to sucrose consumption is inversely related to artificial sweetener use. *Appetite* (2012) doi:10.1016/j.appet.2011.12.001.
 52. He, R. H., An, H., Zheng, Y. R. & Tao, R. Cognitive-behavioral therapy. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* (2017). doi:10.1007/978-981-10-5562-1_16.
 53. WHO. Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> (2015).
 54. Boulton, J. *et al.* How much sugar is hidden in drinks marketed to children? A survey of fruit juices, juice drinks and smoothies. *BMJ Open* (2016) doi:10.1136/bmjopen-2015-010330.
 55. Freeman, C. R. *et al.* Impact of sugar on the body, brain, and behavior. *Front. Biosci. - Landmark* (2018) doi:10.2741/4704.
 56. Carrapiso, A. I. Effect of fat content on flavour release from sausages. *Food Chem.* **103**, 396–403 (2007).
 57. Jensen, J. D. & Smed, S. State-of-the-art for food taxes to promote public health. *Proc. Nutr. Soc.* **77**, 100–105 (2018).
 58. Schönbach, J. K., Nusselder, W. & Lhachimi, S. K. Substituting polyunsaturated fat for saturated fat: A health impact assessment of a fat tax

- in seven European countries. *PLoS One* **14**, 1–16 (2019).
59. Der Bend, D. Van *et al.* A Simple Visual Model to Compare Existing Front-of-pack Nutrient Profiling Schemes. *Eur. J. Nutr. Food Saf.* (2014).
 60. Naghavi, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (2017) doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.

5. Anlagen

5.1. Fragebogen

Name, Vorname
Geburtsdatum

Datum
Uhrzeit

Willkommen zum Versuch!

Haben Sie heute schon etwas gegessen?

☐☐

Ja

Nein

Um wieviel Uhr haben Sie zuletzt gegessen? _____

Was haben Sie gegessen? _____

Haben Sie heute schon etwas getrunken?

☐☐

Ja

Nein

Um wieviel Uhr haben Sie zuletzt getrunken? _____

Was haben Sie getrunken? _____

Wie hungrig sind Sie gerade?

gar nicht
hungrig

sehr
hungrig



0



10

Wie durstig sind Sie gerade?

gar nicht
durstig

sehr
durstig

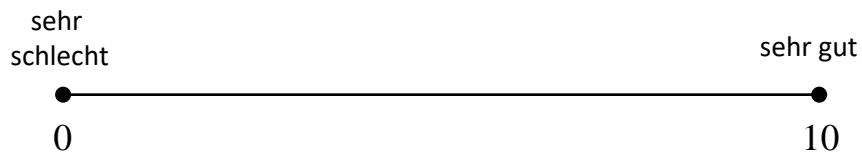


0



10

Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?



Wieviel Stunden haben Sie geschlafen? _____

Wieviel Stunden schlafen Sie normalerweise? _____

Wenn Sie Raucher sind:

Haben Sie in den letzten 4 Stunden eine Zigarette geraucht?

☐☐

Wieviel Zigarren rauchen Sie pro Tag? _____

Ja

Nein

Seit wieviel Jahren Rauchen Sie? _____

**Hatten Sie nach dem Schlaganfall/SHT das Gefühl,
dass das Essen anders schmeckt?**

☐☐

Ja

Nein

Wenn ja, inwiefern? _____

**Sagen Ihre Angehörigen, dass Sie dazu neigen zu stark oder zu
schwach zu würzen?**

☐☐

Ja

Nein

Wenn ja, zu schwach oder zu stark? _____

**Sagen Ihre Angehörigen, dass Sie dazu neigen zu stark oder zu
Schwach zu salzen?**

☐☐

Ja

Nein

Wenn ja, zu schwach oder zu stark? _____

**Sagen Ihre Angehörigen, dass Sie dazu neigen zu stark oder zu
schwach zu zuckern?**

☐☐

Ja

Nein

Wenn ja, zu schwach oder zu stark? _____

**Haben sich die Vorlieben für bestimmte Speisen,
wie Lieblingsspeisen, verändert?**

☐

Ja

☐

Nein

Wenn ja, inwiefern? _____

**Denken Sie manchmal, dass Ihnen das Essen
seit dem Schlaganfall langweilig schmeckt?**

☐

Ja

☐

Nein

Essen Sie mehr oder weniger nach dem Ereignis?

☐

Weniger

☐

Gleich

☐

Mehr

Hat sich Ihr Gewicht verändert?

☐

Weniger

☐

Gleich

☐

Mehr

Wenn weniger, oder mehr:

Wieviel Kilogramm? _____

**Haben Sie nach dem Ereignis eine Stoffwechselstörung,
wie Hypercholesterinämie (Cholesterin),
Hypertriglyceridämie (Blutfette) oder einen Diabetes
entwickelt?**

☐

Ja

☐

Nein

Wenn ja, welchen Stoffwechsel betrifft es?

**Nehmen Sie deswegen Medikamente? Wenn ja, welche, in welcher Dosis und wie häufig
am Tag?**

Name des Medikamentes	Dosis	Wie oft am Tag?

Waren Sie in einer neurologischen Rehabilitation?

☐☐

Wenn ja, wie lange? _____

Ja

Nein

Wenn ja, welche Bereiche wurden beübt und für wie lange pro Tag:

Ergotherapie?

Physiotherapie?

Logopädie?

**Ist während der Rehabilitationsbehandlung eine
Geschmacksstörung bei Ihnen aufgefallen?**

☐☐

Ja

Nein

**Wenn der Geschmack nach dem Ereignis eingeschränkt war,
haben Sie das Gefühl, dass er sich inzwischen gebessert hat?**

☐☐

Ja

Nein

Wenn ja, inwiefern?

5.2. Erklärung über die Darstellung des eigenen Beitrags

Hiermit bestätigen wir, dass Thomas Nikolaus Wistehube in folgenden Bereichen an der Erstellung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Publikation beteiligt war:

- Entwurf und Durchführung der Versuche
- Entwurf des Fragebogens
- Entwurf und Zubereitung der Geschmacksproben
- Suche und Auswahl der Patienten
- Auswahl der Kontrollgruppe
- Lesion-mapping der MRT-Daten
- Literaturrecherche
- Statistische Auswertung
- Anfertigung der Tabellen

Erstautor der Publikation ist Thomas Nikolaus Wistehube. Co-Autoren sind Claudia Wiacek, Peggy Braun, Michael Rullmann und Burkhard Pleger.

Die Co-autoren der in dieser Dissertation verwendeten Publikation sind sowohl über die Nutzung, als auch über die oben angegebenen Eigenanteile informiert und stimmen dem zu.

Ich bin mit der Abfassung der Dissertation als publikationsbasiert, d.h. kumulativ, einvertanden und bestätige die vorstehenden Angaben.



.....
Burkhard Pleger



.....
Michael Rullmann



.....
Claudia Wiacek



.....
Peggy Braun

5.3. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

01.12.2020

Datum



Unterschrift

5.4. Lebenslauf

5.5. Publikationen

Wistehube T, Rullmann M, Wiacek C, Braun P, Pleger B, Fat perception in the human frontal operculum, the insular and somatosensory cortex. Sci Rep. 2018 Aug 7;8(1):11825. doi: 10.1038/s41598-018-30366-0

5.6. Danksagung

Ich möchte mich letztendlich noch bei den Personen bedanken, die es ermöglicht haben, dass diese Arbeit zustande gekommen ist.

Zuallererst ist dies Herr Dr. Burkhard Pleger, der neben seinem privaten und beruflichen Leben viel Zeit und Geduld in diese Arbeit investiert hat. Er betreute vom Anfang bis zum Ende sehr gut, zeigte mir stets den roten Faden und ermutigte mich in ergebnislosen Phasen.

Als zweites möchte ich Herrn Dr. Michael Rullmann danken. Er hat mir sorgfältig die Handhabung statistischer und grafischer Programme gezeigt und einen großen Teil der letztendlichen Auswertung übernommen.

Frau Dr. Claudia Wiacek half mir bei der Vorbereitung der Milch-Shakes und vermittelte mir Ihr Wissen über Geschmackstestung und die Komplexität von Lebensmitteln. Das Institut der Lebensmittelhygiene unter Leitung von Frau Prof. Dr. Peggy Braun stellte mir die Mittel und Räumlichkeiten zu Verfügung.

Ich würde mich auch gerne bei den Mitarbeitern des Max-Planck-Institutes in Leipzig bedanken. Namentlich hervorzuheben sind hierbei Ramona Menger und Anne-Kathrin Franz, die mir bei der Umsetzung der Versuche und bei der Organisation mit den Probanden geholfen haben. Katrin Folkowski, Doreen Mengel und weitere Mitarbeiter der Tagesklinik für Kognitive Neurologie der Universität Leipzig ermöglichten es mir ehemalige Patienten und somit Probanden für meine Versuche zu finden. Die notwendigen Ressourcen, die Infrastruktur und viel Wissen wurden mir von Prof. Dr. Arno Villringer und seinen Mitarbeitern zur Verfügung gestellt.

Letztendlich möchte ich mich natürlich auch bei den Probanden bedanken. Diese haben oft weite Wege aus dem Umland auf sich genommen und somit diese Arbeit erst ermöglicht. Ich wünsche Ihnen alles Gute und eine fortschreitende Genesung.